

Diabetes i Asia med fokus på Bangladesh

-type 2 diabetes og svangerskapsdiabetes

Caroline Rokke Brucker og Idunn Annadotter Reisæter

Veileder professor Akhtar Hussain, Institutt for helse og samfunn



En prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2014

Innholdsfortegnelse

1 INTRODUKSJON	2
2 BAKGRUNN FOR VALG AV PROBLEMSTILLING OG METODE	3
3 DIABETES I ASIA	5
3.1 GENETIKK	6
3.1.1 Genetisk disposisjon	6
3.1.2 Fosterliv og barneår som opphav til diabetes	6
3.2 LIVSSTIL OG MILJØ	6
3.2.1 Nærings- og livsstilsovergang (-transition)	6
3.2.2 Økende generell og sentral fedme	7
3.2.3 Tobakk	7
3.2.4 Andre risikofaktorer	7
4 SVANGERSKAPSDIABETES	8
4.1 DEFINISJON OG DIAGNOSTISKE KRITERIER	8
4.1.1 Definisjon	8
4.1.2 Diagnostiske kriterier	8
4.2 ETIOLOGI OG PATOGENESE	10
4.2.1 Glukoseregulering i svangerskapet	10
4.2.2 Effekter på fosteret	10
4.3 BEHANDLING	10
4.3.1 Diabetes diagnostisert før svangerskap	11
4.3.2 Svangerskapsdiabetes	11
5 BANGLADESH	13
5.1 HELSEVESENEN I BANGLADESH	13
5.2 BEFOLKNINGENS KUNNSKAP OM DIABETES I BANGLADESH	14
5.3 KVINNER OG HELSE	15
5.4 KVINNER OG DIABETES	15
5.4.1 Prevalens av svangerskapsdiabetes i Bangladesh	16
5.4.2 Utfall hos mor og det nyfødte barnet	16
5.5 VÅR ERFARING FRA DHAKA	17
6 VEIEN VIDERE	19
6.1 HELSESYSTEMET I BANGLADESH	19
6.2 SVANGERSKAPSDIABETES	20
6.3 DIABETES TYPE 2	21
6.4 FOREBYGGING I BANGLADESH	21
7 OPPSUMMERING	22
8 DISKUSJON	23
REFERANSER	25

1 Introduksjon

Sommeren 2012 var forfatterne av denne oppgaven på feltstudie i Dhaka, hovedstaden i Bangladesh. Oppholdet var organisert av vår veileder professor Akthar Hussain ved Institutt for helse og samfunn, avdeling for samfunnsmedisin, UiO og dr. Bishwajit Bhowmik ved Diabetic Association of Bangladesh (BADAS).

BADAS ble grunnlagt i 1956 av Dr. Mohammed Ibrahim i samarbeid med en gruppe sosialarbeidere, filantropister og helsearbeidere. Dr. Ibrahim så diabetes som en samfunnsmedisinsk utfordring og hans motto var: “no diabetic patients should die untreated, unfed or unemployed even if she/he is poor”. I tråd med dette satte han seg som mål å gi gratis primærbehandling til pasienter med diabetes, uavhengig av deres sosioøkonomiske og religiøse status. Et viktig prinsipp var at pasientene selv skulle være involvert i behandlingen og de fikk opplæring i helse og ernæring. I dag er BADAS en stor ideell sosialmedisinsk organisasjon med virke over hele Bangladesh. Helt fra starten har organisasjonen blitt utviklet etter en desentraliseringsmodell, hvor sentre har blitt etablert over hele landet gjennom lokalt eierskap og skolering av lokale helsearbeidere. Med denne driftsmodellen og lave behandlingspriser forsøker BADAS å gjøre helsehjelp tilgjengelig og økonomisk overkommelig for alle.

Behandlingsprogrammet som følges ved de lokale sentrene organiseres av et sentralt institutt under BADAS, The Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders (BIRDEM). BIRDEM er det første forskningssenteret utenfor Europa anerkjent av WHO som et Collaborating Center for Research on Prevention and Control of Diabetes. BIRDEM har to sykehus i Dhaka, et multidisiplinært sykehus og et mor-barn-sykehus (BIRDEM 2), med til sammen over 700 sengeplasser og 3000 dagpasienter.

Vi hospiterte på sykehuset BIRDEM 2 under professor og laparoskopisk kirurg i gynekologi Samsad Jahan Shelly. Hensikten med oppholdet var å intervju kvinner med svangerskapsdiabetes som kom for å føde på BIRDEM 2 og registrere hvordan det stod til med det nyfødte barnet. Det viste seg å være vanskelig å samle dataene på en tilfredsstillende måte på grunn av språkbarrierer og andre misforståelser som oppstod underveis, vi har derfor valgt å skrive en litteraturstudie. Oppholdet i Dhaka var likevel en fantastisk opplevelse som gav oss en unik bakgrunn for å skrive denne oppgaven.

2 Bakgrunn for valg av problemstilling og metode

Da vi reiste til Dhaka sommeren 2012 var det med det mål å samle inn data omkring kvinner med svangerskapsdiabetes og utfallet for det nyfødte barnet. Vi visste at vi skulle hospitere på et stort mor- og barnsykehus drevet av den nasjonale diabetesforeningen, men ikke stort annet. Vi visste ikke i hvilken grad kvinnene ble fulgt av helsepersonell i svangerskapet, når de ble testet for svangerskapsdiabetes, om de i det hele tatt ble det, og hvilke behandlingstilbud som var tilgjengelige. Mangelen på forkunnskap gjorde at vi bestemte oss for å vente med å formulere en endelig problemstilling til vi var på plass i Dhaka. I forkant av reisen hadde vi identifisert noen mulige problemer i innsamlingen av data i samtale med veilederen vår. For det første ville vi helt sikkert møte på språkproblemer. For det andre ville vi kun ha tid til å snakke med kvinnene når de kom for å føde, det ville ikke bli tid til oppfølging før eller etter fødselen. For det tredje kom det til å være usikre opplysninger om kvinnenenes sykehistorie.

Da vi kom på plass på sykehuset i Dhaka ble vi tatt i mot av Dr. Samsad Jahan, professor og gynekologisk kirurg, som vi skulle følge i hennes daglige arbeid. Vi organiserte oss slik at vi hver dag var tilstede ved alle fødsler og innimellom intervjuet kvinnene. Vi fulgte et intervjueskjema som vist under:

Illustrasjon 1. Intervjueskjema

Mothers:	Age?	Family history?
	Education?	Weight?
	Occupation?	Height?
	Pregnancy number?	Treatment?
	DM/GDM/other complications?	BP?
	Prior DM/GDM/other complications?	Proteinuria?
Newborns:	Vaginal or cesarean delivery?	Birthweight?
	Premature?	Height?
	Stillborn or alive?	Malformations?

Ingen av kvinnene vi snakket med kunne engelsk og få kunne lese. Vi var derfor avhengig av tolkehjelp. Denne hjelpen ble ytt av medisinstudenter i praksis på sykehuset. Takket være dem fikk vi snakket med kvinnene og stilt de spørsmålene vi ønsket. Mange av kvinnene hadde begrenset innsikt i sin egen og familiens sykehistorie og mange hadde gjennomgått tidligere svangerskaps uten å være i kontakt med helsevesenet. For det aktuelle svangerskapet gjaldt det for mange at de først hadde oppsøkt helsevesenet og fått påvist svangerskapsdiabetes sent i svangerskapet. Flere av kvinnene hadde også diabetes type 1 eller type 2 påvist utenom graviditet. For alle typene av diabetes gjaldt det at graden av etterlevelse

av anbefalt behandling var svært varierende. Mange hadde fått råd om å endre livsstil, men fant dette vanskelig av sammensatte årsaker, blant annet økonomi og kultur. Blant dem med indikasjon for medikamentell behandling var økonomi og kultur også årsaker til dårlig etterlevelse. Som utdyper nærmere i et senere avsnitt om våre opplevelser i Dhaka, ble de fleste barna forløst med keisersnitt rundt uke 37. Dette påvirket utfallet vi fant av svangerskapsdiabetes hos de nyfødte barna. For eksempel var de fleste barna undervektige eller normalvektige etter grensene for vekt ved termin og flere av dem hadde respirasjonsbesvær enn man kanskje ville sett ved fullgått svangerskap.

På bakgrunn av alt dette bestemte vi oss for å gå bort fra den opprinnelige planen med å gjøre en feltstudie og heller gjøre en litteraturstudie. Vår problemstilling var fortsatt svangerskapsdiabetes i Bangladesh. Vi brukte et PICO-skjema for å formulere et presist spørsmål til litteratursøk:

Illustrasjon 2. PICO-skjema

P:	Patient/population	Nyfødte barn av mødre med svangerskapsdiabetes i Bangladesh
I:	Intervention	Hva er det med denne pasientgruppen du er interessert i? Er det et tiltak som er iverksatt (intervensjon, eksponering)?
C:	Comparison	Nyfødte barn av mødre uten svangerskapsdiabetes i Bangladesh
O:	Outcome	Utfall for det nyfødte barnet: Intrauterin fosterdød, prematur fødsel, medfødte misdannelser, makrosomi, hypoglykemi, RDS

Spørsmålet vi formulerte ut fra dette var: Hva er utfallet for de nyfødte barna av mødre med svangerskapsdiabetes i Bangladesh?

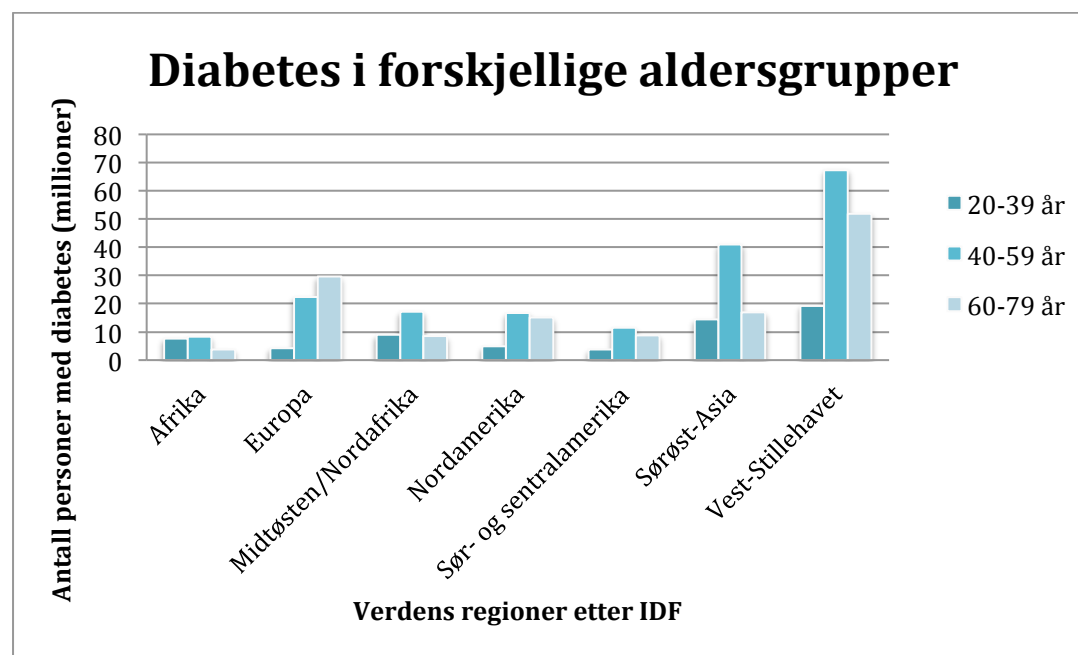
Neste steg i arbeidet var å søke litteratur. Først bestemte vi oss for hvilke søkebasen vi ville bruke og endte opp med PubMed, Embase og Maternal and Infant Care. Basert på analysen i PICO-skjemaet og en oversikt over MeSH-termer valgte vi følgende søkeord: gestational diabetes (and) fetal outcome (or) pregnancy outcome (and) bangladesh (or) india (or) pakistan. Vår problemstilling er et prognosespørsmål. Den studiedesignen som egner seg best for å besvare slike spørsmål er kohortstudier. Men vi ønsket også å finne litteratur som kunne hjelpe oss med å beskrive bakgrunnen for diabetesepidemien i Asia ved å belyse etiologi, insidens, prevalens og presentere mulige tiltak for å bremse utviklingen. Vi valgte derfor å ikke ha noen restriksjoner på type studiedesign. Vi valgte å begrense søket til engelskspråklige litteratur utgitt etter år 2000. Søket resulterte i 15 artikler. Etter å ha gått gjennom disse artiklene fant vi at det kun var to av artiklene fra søket som belyste det primære spørsmålet vårt. Videre fant vi artikler som utdypet de øvrige temaene vi ville belyse blant referanselitteraturen fra vårt opprinnelige søk, disse søkte vi så opp i Google Scholar. Utover dette har vi brukt Up to Date for å finne retningslinjer og International Diabetes Federation, Verdensbanken og WHO for tallmateriale.

3 Diabetes i Asia

De fleste asiatiske land opplever nå en økonomisk vekst som påvirker hvordan befolkningen lever, hva de spiser og hvilke sykdommer de blir rammet av. Denne økonomiske, sosiale og ernæringsmessige overgangen har ført til en økning i overvekt og kostholdsrelaterte ikke-overførbare sykdommer (non-communicable disease, NCD) deriblant type 2 diabetes. [1]

I følge International Diabetes Federation (IDF) hadde 382 millioner mennesker diabetes i 2013 og tallet er estimert å stige til 592 millioner i 2035, det tilsvarer en nær dobling. Diabetes type 2 utgjør rundt 90 % av alle diabetestilfeller, og antallet mennesker med type 2 diabetes stiger i hele verden. 80 % av menneskene med diabetes lever i lav- og mellom-inntektsland. I Sørøst-Asia hadde 71,2 millioner av befolkningen over 15 år (8,2 %) diabetes i 2013, tallet vil stige til 123 millioner (10,1%) i 2035. I Bangladesh hadde 5,1 millioner av befolkningen over 15 år (5,5 %) diabetes i 2013, tallet vil stige til 10,9 millioner (8,2 %) i 2035. [2] I motsetning til i Vesten, hvor den eldste populasjonen er hardest rammet av, er andelen av pasienter med diabetes i asiatiske land størst blant unge og middelaldrende. Dette har store konsekvenser for samfunn og økonomi.

Figur1.



Kilde: IDF Diabetes Atlas 6th edn. Brussels, Belgium, 2013

Det ligger utenfor denne oppgavens rammer å gi en detaljert beskrivelse av patofysiologien bak diabetes type 2, men det er enighet om at sykdommen skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon og livsstil og miljø. Overvekt hos genetisk predisponerte individer ses på som hovedårsaken til diabetes type 2. Eksogene faktorer induserer insulinresistens og genetisk reduserte betaceller mangler evne og fleksibilitet til å respondere på økte insulinkrav, resultatet er nedsatt glukosetoleranse og hyperglykemi. [3] Det forskes nå mye på hva som ligger bak den eksplosive utviklingen av diabetes i Asia. Man har kommet frem til flere faktorer som gjør den asiatiske befolkningen spesielt sårbar for å utvikle diabetes og

er med på å drive den negative utviklingen. Nedenfor går vi gjennom de mest etablerte risikofaktorene.

3.1 Genetikk

3.1.1 Genetisk disposisjon

Det har de siste årene blitt oppdaget flere såkalte diabetesgener gjennom genome-wide association (GWA)-studier. De fleste diabetesgener som er identifisert så lang er assosiert med redusert betacellefunksjon og insulinsekresjon. Det er signifikante interetniske forskjeller i frekvens og plassering av risikoalleler, og effekten av de forskjellige risikoallelene er dermed forskjellig fra populasjon til populasjon. [4] Blant slanke, friske individer matchet for alder, BMI, livvidde, fødselsvekt og diett, hadde asiater, spesielt fra Sørøst-Asia, høyere nivåer av postprandial glykemi og lavere insulinsensitivitet enn kaukasiere etter en 75 grams karbohydratbelastning. [5] Disse funnene kan indikere at asiater er mer genetisk disponert for insulinresistens og diabetes enn kaukasiere.

3.1.2 Fosterliv og barneår som opphav til diabetes

Fosterutvikling er en plastisk prosess hvor en rekke fenotyper kan uttrykkes fra en gitt genotype. Fenotypen, genuttrykket, er avhengig av hvilke forhold i det interne og eksterne miljøet som virker på embryoet/fosteret i sensitive perioder med cellulær proliferasjon, differensiering og modning. Denne prosessen kalles føtal programmering og påvirker struktur og funksjon i celler, vev og organsystemer. [6] Disse egenskapene kan alene eller gjennom samspill med senere ernærings- og miljøpåvirkninger påvirke individets sykdomsrisiko. Underernæring in utero og lav fødselsvekt er vanlig i Asia. I India er 30 % av nyfødte undervektige [7] og i Bangladesh er andelen så høy som 50 %. [8] Dette intrauterine stresset kan øke sårbarheten for å utvikle metabolsk syndrom, diabetes og kardiorrenal sykdom. I India er det funnet sammenheng mellom undervekt i spedbarnsalder og overvekt ved 12-årsalder og økt risiko for nedsatt glukosetoleranse eller diabetes i ungt voksenliv. [9] De samme funnene er også gjort i andre asiatiske populasjoner, en metaanalyse fra 2008 av 30 studier fant en signifikant sammenheng mellom lav fødselsvekt og økt risiko for type 2 diabetes. [10] Disse funnene støtter opp om teorien om at føtal programmering med dårlig ernæring in utero eller i spedbarnsalderen kan fremme en fettsparende (thrifty) fenotype. På tross av lavere kroppsvekt er indiske spedbarn funnet å ha høyere nivåer av subkutan fett, leptiner og insulin enn vestlige spedbarn. [11] Disse metabolske endringene predisponerer for insulinresistens og redusert betacellefunksjon. Positiv energibalanse senere i livet på grunn av hurtig overgang til vestlig diett og livsstil kan ytterligere øke akkumulering av fett, spesielt i sentrale depoter. [12] Som en ytterligere sykdomsdriver har asiatiske kvinner en dobbelt så stor risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes som vestlige kvinner. [13] Asiatiske kvinner med gjennomgått svangerskapsdiabetes har en økt risiko for å utvikle diabetes og barna deres fremviser tidlige tegn på metabolsk syndrom, og dermed dannes en ond sirkel hvor diabetes fostrer diabetes. Denne kombinasjonen av svangerskapsdiabetes, ubalansert ernæring in utero, overvekt i barndommen og overernæring i voksenlivet vil gi ytterligere kraft til diabetesepidemien i asiatiske land som gjennomgår rask næringsovergang. [7]

3.2 Livsstil og miljø

3.2.1 Nærings- og livsstilsovergang (-transition)

I mange asiatiske land har rask sosioøkonomisk utvikling ført til skifter i infrastruktur, teknologi og matforsyning som fremmer overernæring og stillesittende livsstiler. Tradisjonelle kostholdsmønstre forsvinner ettersom asiater tilpasser seg raskt ekspanderende

industrialisering og urbanisering. Denne raske næringsovergangen har ført til at mange land opplever paradoksale problemer med samtidig overernæring og underernæring i befolkningen. [14] Næringsstoffer kan modulere insulinsensitivitet og effekten øker med økt alder fordi man da blir mindre insulinsensitiv. Et typisk fettrikt vestlig kosthold gir redusert insulinsensitivitet. [15] Økende urbanisering og utbredt bruk av motoriserte kjøretøy har ført mange asiater fra en fysisk aktiv, tradisjonell livsstil preget av energiunderskudd til en stillesittende, moderne livsstil kjennetegnet av energioverskudd. [14] Fysisk aktivitet og trening har både øyeblikkelig og langsiktig positiv effekt på insulinsensitivitet. [15]

3.2.2 Økende generell og sentral fedme

Sentral fedme, spesielt viscerale fettdepoter gir gjennom endokrine signalveier nedsatt insulinsensitivitet. Dersom man bruker de konvensjonelle definisjonene ($BMI \geq 25$ for overvekt og ≥ 30 for fedme) har asiater mindre overvekt og fedme enn vestlige. På tross av dette har flere asiatiske land lik eller høyere prevalens av diabetes enn vestlige land. I data fra The Obesity in Asia Collaboration fant Huxley et al at for alle nivåer av BMI, livvidde og midje: hofte-ratio var den absolutte risikoen for diabetes høyere blant asiater enn kaukasiere. [16] Asiatiske populasjoner, spesielt de sør-asiatiske, er mer disponert for abdominal fedme og lav muskelmasse med økt insulinresistens sammenliknet med vestlige populasjoner. [17] Ved bruk av bildeteknologi for å måle totalt kroppsfett og spesifikke fettdepoter er det funnet at friske kinesiske og sør-asiatiske individer har en større andel visceralt fettvev enn europeere med samme BMI eller livvidde. [18] Disse funnene indikerer at den økte risikoen for å utvikle type 2 diabetes i asiatiske populasjoner kan tilskrives økt abdominal og visceral adipositas for en gitt BMI. Gjennomsnittlig BMI i diabetespopulasjonen i USA i 2005 var 28,7 mot 19,4 i Bangladesh på samme tidspunkt. [1]

3.2.3 Tobakk

Røyking er assosiert med økt risiko for å utvikle type 2 diabetes. Røyking gir insulinresistens og inadekvat kompensatorisk insulinsekresjon. Det er også funnet at blant individer med normal BMI er det mer sannsynlig at røykere har abdominal fedme enn ikke-røykere. [19] Røyking er en av de ledende unngåelige dødsårsakene i verden. I følge WHO dør det årlig 6 millioner mennesker av aktiv og passiv røyking, det utgjør 8,7 % av alle dødsfall. 22 % av verdens befolkning over 15 år røyker. I høyinntektsland blir det færre røykere, men i Asia har antallet røykere økt de siste tiårene og rundt 50 % av mennene i regionen røyker nå. I Bangladesh i 2009 røyket 46,4 % av alle menn over 15 år, mens kun 2 % av kvinnene over 15 år røyket. [20] Mange bruker tobakk på andre måter enn ved å røyke fabrikkproduserte sigaretter, disse faller i stor grad utenfor statistikken. For eksempel er det mer akseptert for kvinner i Bangladesh å tygge tobakk eller røyke håndrullede bidi.

3.2.4 Andre risikofaktorer

Industrialisering og urbanisering har medført alvorlig forurensing i mange asiatiske land. Eksponering for miljøirritanter, som persistente organiske miljøgifter (POPs), er assosiert med økt insulinresistens, metabolsk syndrom og diabetes. [21] Studier fra Taiwan og Bangladesh har funnet sterk assosiasjon mellom kronisk arsenikkeksponering gjennom drikkevann og arbeidsmiljø og risiko for diabetes. [22] Thalassemisykdommer er svært utbredte i områder med mye malaria, som Sørøst-Asia. Asiater med thalassemi har mangedoblet risiko for svangerskapsdiabetes [23], insulinresistens [24], og glukoseintoleranse. [25] Mellom 8 og 10 % av asiatiske populasjoner er bærere av kronisk hepatitt B. [26] Sammenliknet med ikke-bærere hadde kinesiske kvinnelige bærere av hepatitt B 30 % økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes, uavhengig av andre kjente risikofaktorer for diabetes. [27] Det er også blitt funnet at hos personer med risikofaktorer vil

en hepatitt C-infeksjon mangedoble sjansen for å utvikle type 2 diabetes. [28] Andre infeksjonssykdommer som er endemiske i Asia, som tuberkulose [29, 30], er også blitt assosiert med økt risiko for diabetes og alvorlig forløp av sykdommen.

4 Svangerskapsdiabetes

4.1 Definisjon og diagnostiske kriterier

Det har i mange år vært en stor debatt når det kommer til definisjon og diagnostiske kriterier for svangerskapsdiabetes. Det er derfor ingen uniform internasjonal standard for å konstatere og diagnostisere svangerskapsdiabetes. I de senere år har definisjonen og de diagnostiske kriteriene nærmet seg hverandre, men forskjellene har gjort det problematisk å sammenlikne studier som har tatt utgangspunkt i ulike kriterier.

4.1.1 Definisjon

I løpet av de siste årene har International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPGS), American Diabetes Association (ADA) og World Health Organization (WHO) samt flere prøvd å skille kvinner som sannsynligvis hadde diabetes før svangerskapet fra de hvor sykdommen er en midlertidig manifestasjon av svangerskapsutløst insulinresistens. Denne endringen viser den økende prevalensen av udiagnostisert type 2 diabetes i ikke-gravide kvinner i fertil alder. Det er viktig å identifisere kvinner med preeksisterende diabetes tidlig i graviditeten fordi de har høyere risiko for å få barn med alvorlige anomalier og kan ha økt risiko for langtidskomplikasjoner av diabetes.[31]

Organisasjonene bruker terminologien svangerskapsdiabetes (gestational diabetes) for diabetes som er diagnostisert i andre halvdel av svangerskapet. Diabetes som er preeksisterende og diagnostisert tidlig i svangerskapet kalles åpen (overt) diabetes eller diabetes mellitus i svangerskapet (diabetes mellitus in pregnancy).

I 2010 innførte International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPGS) definisjonene åpen diabetes og svangerskapsdiabetes. Diagnosen åpen diabetes stilles hvis fastende plasmaglukose er ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) eller HbA1c ≥ 6.5 prosent.

WHO endret i 2013 tilsvarende sine definisjoner til diabetes i svangerskapet og svangerskapsdiabetes, avhengig av hvor høye verdier mor har av blodglukose ved OGTT. Dersom verdiene er høyere enn ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) defineres tilstanden som diabetes mellitus i svangerskapet, mens den laveste verdien av forhøyet blodglukose er diagnostisk for svangerskapsdiabetes.[32] Korrekt diagnose har betydning for klinisk praksis og konsekvenser for oppfølgingen av pasientene og deres svangerskap.

4.1.2 Diagnostiske kriterier

De internasjonalt mest brukte diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes er fra WHO, IADPSG og ADA. I 2011 tilsluttet ADA seg til IADPSG sine kriterier. WHO endret også sine kriterier i 2013 slik at deres diagnostiske kriterier for svangerskapsdiabetes (nedre grense) nå er de samme som IADPSG/ADA bruker. Dette kommenteres ytterligere senere. De aller fleste artiklene vi har brukt som kilder i denne litteraturstudien er skrevet før endringene ble iverksatt, og vi har derfor tatt med WHO's tidligere kriterier her. [33]

Fremgangsmåten for å måle blodglukose ved en oral glukosetoleransetest (OGTT) er lik for begge settene med diagnostiske kriterier vi har tatt med her. Begge kriteriene følger en ett-trinns-modell hvor diagnostisk testing er gjort ved første besøk. Pasienten skal være fastende over natten (minst 8 timer) før hun inntar 75 mg glukose oppløst i 250-300 ml vann.

Blodglukosen måles før inntak av glukoseoppløsningen, deretter måles den igjen etter 1 time (IADPGS) og 2 timer (begge). For at diagnosen svangerskapsdiabetes skal stilles må en eller flere av verdiene tilfredsstille kriteriene:

WHO's diagnostiske kriterier var frem til 2013[32]:

Fastende blodglukose: ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)

Blodglukose etter 2 timer: ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/L)

IADPGS's diagnostiske kriterier er[34]:

Fastende blodglukose: ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l)

Blodglukose etter 1 time: ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l)

Blodglukose etter 2 timer: ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l)

En to-trinnsmodell gir først en glukoseutfordringstest (50g) for å finne individer som er i høyrisikogruppen. Positive pasienter går videre til en ny test (100g) som er diagnostisk.

Flere studier har tatt for seg hva forskjellene i de diagnostiske kriteriene innebærer. En studie fra 2013 som evaluerte prevalensen av svangerskapsdiabetes i Bangladesh fant 9,7% i følge WHO's kriterier og 12,9% i følge ADAs gamle kriterier. Kun 26% av de som ble diagnostisert med svangerskapsdiabetes var innenfor begge kriterier.[35] En annen studie gjort i Sør-India viste at det var like mange fanget opp ved begge de diagnostiske kriteriene, men kun 66,6% ble fanget opp av begge.[36]

4.1.2.1 HAPO-studien

Grunnlaget for endringer i de diagnostiske kriteriene de siste årene er studier som er gjort på sammenhengen mellom utfall hos det nyfødte barnet og varierende grad av glukoseintoleranse hos mor[32]. Kriteriene var tidligere ikke designet for å identifisere gravide kvinner som har økt risiko for skadelige utfall, men heller for å identifisere hvilke kvinner som har større risiko for å utvikle diabetes etter graviditeten, eller de er kriterier brukt for den generelle populasjonen.[37]

Den mest omfattende studien gjort på dette området er kalt Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO-studien) og ble publisert i 2008. [37] De fant ved sin studie at skadelige konsekvenser på fosteret økte lineært med økt plasma-glukose hos mor, og at disse funnene var uavhengig av andre risikofaktorer. Risiko for skadelige utfall ble også funnet ved verdier som er under det som i dag er diagnostiske kriterier. Skadelige effekter var sett ved plasmaglukoseverdier på over 75 mg/dL (4.2 mmol/L) og ettersom 1-timers- og 2-timers glukosetoleransetestverdier øker. Siden dette er en kontinuerlig effekt, er det ikke funnet en klar terskel som definerer pasienter med økt risiko. De nye diagnosekriteriene er allikevel basert på resultatene fra HAPO-studien og risiko for skadelige utfall hos det nyfødte barnet, kalkulert ved justerte regresjonsanalyser.[32]

4.2 Etiologi og patogenese

4.2.1 Glukoseregulering i svangerskapet

Det er normalt å få progressiv insulinresistens i et svangerskap. Dette starter rundt midten av svangerskapet og progredierer gjennom tredje trimester. Insulinresistensen kommer som et resultat av en kombinasjon av flere årsaker, deriblant økt adipøst vev hos mor og placentale hormoner som øker insulinresistens. Sistnevnte er sett på som mest utslagsgivende.[38] Normalt sett vil også B-cellene i pankreas øke sin insulinproduksjon for å kompensere for insulinresistensen. Som et resultat vil endringen av sirkulerende glukose være liten i forhold til den store endringen i insulinresistens.[38, 39] Hos mødre som får svangerskapsdiabetes er det funnet at de har redusert insulinrespons på grunn av defekt i B-cellene i pankreas.

4.2.2 Effekter på fosteret

Dårlig glykemisk kontroll hos gravide kvinner vil føre til skadelige effekter gjennom svangerskapet.[40]

Har mor diabetes i svangerskapet, som vil si hyperglykemi allerede før unnfangelse eller i første trimester kan dette gi alvorlige utfall. Fosteret vil kunne få diabetisk embryopati som kan resultere i organdefekter ved fødsel og spontanabort.[40]

Dyreforsøk har vist at kronisk hyperglykemi hos fosteret fører til økning i metabolismen, som igjen fører til økt oksygenkonsum og hypoksemi hos fosteret. Dette skjer fordi placenta ikke er i stand til å møte den økte metabolismen. Hypoksemi hos fosteret kan bidra til metabolsk acidose og økt erytropoiese. Økt syntese av erythropoietin resulterer i polycytemi som kan øke katekolaminproduksjonen. Dette kan igjen føre til hypertensjon og hypertrofi av hjertet. Dersom mengden av røde celler øker i fosteret vil det kunne resultere i jernmangel i organer som utvikles, noe som kan bidra til kardiomyopati og endret utvikling av nervesystemet. [40]

Dersom mor har dårlig kontrollert diabetes vil fosteret få en overdreven mengde næringsstoffer. Dette vil gi økt vekt hos fosteret, spesielt i vev som er insulinsensitive, for eksempel lever, muskler, hjerte og subkutant vev. Det er dette som gir makrosomi. [40]

Hyperglykemi hos mor gir også hyperglykemi hos fosteret. Dette fører til hyperinsulinemi hos fosteret og hypoglykemi hos det nyfødte barnet. Hyperinsulinemi hos fosteret stimulerer også lagring av glykogen i leveren og øker aktiviteten av leverenzymen som er involvert i lipidsyntesen og akkumulering av fett i adipøst vev. Studier kan tyde på at hyperinsulinemi hos fosteret bidrar til hemmet eller forsinket utvikling av lungene. [40]

4.3 Behandling

Bærebjelken i behandlingen av diabetes i svangerskapet er hyppig måling av blodglukose med justering av diett og insulinterapi deretter for å oppnå normoglykemi. Ved å holde mors blodglukose på eller nær normoglykemisk nivå reduserer man risikoen for uønskede svangerskapsutfall som spontanabort, medfødte misdannelser og makrosomi. Up To Date skiller i sine retningslinjer for behandling av diabetes i svangerskapet mellom diabetes diagnostisert før svangerskapet (type 1 og type 2 diabetes) og diabetes diagnostisert under svangerskapet (svangerskapsdiabetes).

4.3.1 Diabetes diagnostisert før svangerskap

Kvinner med diabetes utenom svangerskap bør ideelt sett være normoglykemiske før de blir gravide og gjennom hele svangerskapet. ADA anbefaler at HbA1c er under 7 % før kvinnen forsøker å bli gravid. Gravide kvinner har på grunn av fysiologiske endringer lavere nivå av HbA1c enn ikke-gravide. ADA og Up To Date anbefaler HbA1c er under 6 % gjennom svangerskapet, dersom dette lar seg gjøre uten hyppige episoder med hypoglykemi. HbA1c bør i følge retningslinjene måles månedlig. Normale eller nær normale nivåer av HbA1c i første trimester gir prevalens av medfødte misdannelser og spontanabort lik den i den generelle befolkningen. [41] HbA1c over 6 % i tredje trimester er assosiert med en signifikant økt risiko for preeklampsi og makrosomi. [42]

For å oppnå og opprettholde HbA1c under 6 % anbefaler Up To Date at kvinnene utfører selvmonitorering av blodglukose så ofte det trengs for måloppnåelse, en generell anbefaling er fire ganger om dagen. Up To Date er enig i ADA sine anbefalinger om at blodglukose preprandialt, ved leggetid og gjennom natten bør være mellom 3,3 og 5,5 mmol/L og at maksimal postprandial blodglukose bør være mellom 5,6 og 7,2 mmol/L en til to timer etter måltid.

Medisinsk ernæringsterapi har som mål å optimalisere kostholdet under svangerskapet for å opprettholde glykemisk kontroll samtidig som næringsbehovet blir dekket og adekvat vektoppgang nås. ACOG og Up To Date anbefaler at komplekse karbohydrater utgjør 40 til 50 % av det totale kaloriinntaket, proteiner 20 % og umettet fett 30 til 40 %. Amerikanske Institute of Medicine og National Research Council har gitt ut retningslinjer for hvor mye kvinner i forskjellige vektclasser bør legge på seg gjennom svangerskapet. [43]

Up To Date skriver i sine retningslinjer at kvinner med type 2 diabetes som ikke er i stand til å nå eller opprettholde anbefalte nivåer av blodglukose med kostholdsendringer bør behandles med insulin.

Moderat trening i 30 minutter de fleste dagene i uken kan gi positive effekter for mor og barn og bør komme i tillegg til ernæringsterapi og insulinterapi.

4.3.2 Svangerskapsdiabetes

Kvinner med svangerskapsdiabetes bør behandles for å unngå skadelige effekter hos mor og barn. En systematisk oversikt og metaanalyse fra 2013 viser at hensiktsmessig behandling av svangerskapsdiabetes gir reduksjon i preeklampsi (RR 0,62), fødselsvekt over 4000 gram (RR 0,50) og skulderdystoci (RR 0,42). Det ble derimot ikke funnet signifikante endringer i prevalensen av keisersnitt, induserte fødsler, lett for tiden (SGA) nyfødte, neonatal hypoglykemi, neonatal hyperbilirubinemi, neonatale respiratoriske komplikasjoner eller traumatiske fødsler. [44]

Up To Date anbefaler at ernæringsterapi er det første behandlingstiltaket. Her gjelder de samme anbefalinger som nevnt i avsnittet over. Vekttap under svangerskapet anbefales generelt ikke, men kalori restriksjon hos gravide med overvekt eller fedme kan forbedre nivået av blodglukose og utfall av svangerskapet. [45] HAPO-studien viste at fedme og svangerskapsdiabetes var uavhengige prediktive faktor for makrosomi, preeklampsi,

keisersnitt og neonatal adipositas. Den negative effekten er større for fedme og svangerskapsdiabetes sammen enn hver for seg. [46]

Moderat trening i 30 minutter de fleste dager i uken anbefales som en del av det primære behandlings tiltaket.

Up To Date anbefaler videre å starte medikamentell behandling med insulin hos kvinner med svangerskapsdiabetes som ikke oppnår glykemisk kontroll med ernæringsterapi og trening. Det er uenighet om når man skal starte insulinbehandling, men Up To Date følger ADA og ACOG sine anbefalinger om å starte behandling ved fastende blodglukose over 5,3 mmol/L, postprandial blodglukose 1 time etter måltid over 7,8 mmol/L eller postprandial blodglukose 2 timer etter måltid over 6,7 mmol/L ved to eller flere anledninger innen en uke.

Perorale blodglukosesenkende midler er et alternativ i den medikamentelle behandlingen av svangerskapsdiabetes. En systematisk gjennomgang ved Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center for the Agency og Healthcare Research and Quality viste at 1) mors blodglukose ikke var signifikant forskjellig ved svangerskapsdiabetes behandlet med insulin sammenliknet med svangerskapsdiabetes behandlet med perorale blodglukosesenkende midler, og 2) at det ikke var noen forskjell i uønskede utfall for mor og barn ved bruk av glibenklamid, akarbose eller metformin sammenliknet med bruk av insulin.

Hyppig selvmonitorering av blodglukose anbefales ved både insulinbehandling og peroral glukosesenkende behandling.

4.3.3 DIPSI-retningslinjer[47]

Retningslinjer som er laget for vestlige land er vanskelig å implementere i land med en annen økonomi, etnisitet og kultur. Vi har derfor også valgt å ta med retningslinjer fra DIPSI som nå er implementert i India. De har tatt utgangspunkt i mange av de samme verdiene som UpToDate og ADA, men har gjort dem mer gjennomførbare i land med færre ressurser, slik som Bangladesh.

Medisinsk ernæringsterapi er anbefalt de to første ukene etter at diagnosen svangerskapsdiabetes er satt. Forventet vektøkning er 300 – 400g/uke, totalt 10 – 12 kg i løpet av svangerskapet. Svangerskap er ikke den ideelle tiden for vektnedgang. Måltidsplanen som lages for pasientene vil likevel prøve å unngå for stor vektøppgang, men sørge for nok kalorier for en adekvat ernæring. Undervektige kvinner eller de som ikke øker i vekt som forventet bør legges inn for å få i seg adekvat ernæring og forhindre fosteret i å ha for lav fødselsvekt.

Som en del av ernæringsterapien bør gravide kvinner med diabetes få råd om hvordan de skal distribuere sitt kaloriinntak, spesielt frokost. Kvinner med svangerskapsdiabetes vil som regel ha høyere plasmaglukose etter frokost, sammenliknet med lunsj og middag. En anbefaling er å dele det vanlige frokostinntaket i to like store deler og spise det med to timers mellomrom. Dette forhindrer den ugunstige toppen av plasmaglukose som normalt sett kommer etter inntak av frokost. Det er vist at ved for eksempel å fordele den tradisjonelle frokosten med

idli eller chappathi på denne måten vil plasmaglukosetoppen falle med 20-30mg. Selv om glukosetoppen er høyest ved frokost, vil det også lønne seg og spise mindre mengder av gangen til lunsj og middag.

Regelmessig laboratoriemonitorering av fastende blodglukose og postprandial blodglukose 1,5 time etter frokost er anbefalt når man har oppnådd ideell blodglukose ved ernæringsterapi eller insulin. Frem til uke 28 av svangerskapet anbefaler DIPSI en slik monitorering en gang i måneden.

Etter uke 28 bør blodglukosen måles hver 14. dag Etter uke 32 anbefaler DIPSI ukentlige målinger frem til fødselen. Hos høyrisikopasienter bør monitoreringen bli intensivert med selvmonitorering.

Kontinuerlig glukosemonitoreringsapparater er tilgjengelig, men de er dyre og krever spesiell trening. De kan være nødvendig i graviditeter med store svigninger i glukoseverdier for å gi adekvat insulindose.

Behandling med insulin startes med en gang dersom fastende plasmaglukose er $>120\text{mg/dl}$ (6.7 mmol/L) startes insulinterapi med en gang. Insulinterapi startes også dersom fastende verdier er over 90 mg/dl (5 mmol/L) flesteparten av gangene per uke (feks 4 av 7 ganger), eller dersom flesteparten av de postprandiale verdiene øker over $>120\text{mg/dl}$. Behandling med insulin suppleres med ernæringsterapi.

Gjennomsnittlig plasmaglukoseverdi på 105mg/dl (5.8 mmol/L) er ideelt når det kommer til utfall hos det nyfødte barnet. Dette er mulig dersom fastende plasmaglukose og postprandiale topper er under de anbefalte verdiene (henholdsvis 90 mg/dl og 120mg/dl). Gjennomsnittlig plasmaglukose bør ikke være under 86 mg/dl , da dette gir økt risiko for undervektige fostere.

5 Bangladesh

Bangladesh er blant verdens tettest befolkede land og samtidig et av verdens fattigste og minst utviklede. Med et folketall på drøye 160 millioner (2012) fordelt på $144\,000\text{ km}^2$ er folketettheten høy, og befolkningspresset stort. Høye fødsels- og dødsrater har resultert i en svært ung befolkning. [48] Gjennomsnittsalderen i Bangladesh var i 2012 24,7 år og andelen av populasjonen under 15 år var 30,6 %. [49] Men ting er i positiv endring. Forventet levealder ved fødsel i 2011 var 70 år. Barnedødeligheten under fem år per 100 000 levendefødte var i 2012 40,9 mot 88 i 2000. Mødredødeligheten per 100 000 levendefødte var i 2011 241 mot 417 i 2000. 31,5 % av befolkningen levde i 2010 under fattigdomsgrensen mot 48,9 % i 2000.[20]

5.1 Helsevesenet i Bangladesh

Bangladesh har i det siste blitt applaudert for å være en eksepsjonell helseutøver til tross for landets økonomiske fattigdom. De har oppnådd konkret fremgang på mange områder i helsesektoren. Sammenliknet med nabolandene India, Nepal og Pakistan har de høyere

forventet levealder (unntatt Nepal), lavere spedbarnsdødelighet, dødelighet under 5 år og mødredødelighet. De har hatt en stødig og rask progresjon i disse parameterne de siste årene. De har også redusert antall fødsler per kvinne og økt prevensjonsbruken.[50]

Konsentrasjonsindeksen som blir brukt som en sammensatt indeks for rettferdighet i bruk av tjenestene for familieplanlegging, barnevaksinasjon, behandling av barnesykdommer og svangerskap har falt fra 0.22 i 2000 til 0.10 i 2010, som indikerer at personer i alle sosiale klasser har dratt fordeler av helsetilbudet på omtrent lik linje.[50]

En artikkel i The Lancet kommet frem til tre særpreg som skiller Bangladesh fra sine naboland i tilnærmingen til å yte helsehjelp.[51]

1. Bangladesh har hatt en ekstrem knapphet av helsearbeidere som har jobbet for staten. Staten og ikke-statlige organisasjoner har hatt en konsistent trening og ansettelse av samfunnsarbeidere som ikke er leger eller sykepleiere, men som i en eller annen form yter bistand innen helse i sine samfunn. Dette har ført til en stor økning av arbeidsmasse i de mindre samfunnene og muliggjort innføring av nye intervensjoner og programmer.
2. Partnerskap mellom staten og ikke-statlige organisasjoner har ført til en økt dekning av tjenester på områder hvor staten har hatt begrensninger i sine ressurser. Bangladesh har en av de største og mest dynamiske sektorene av ikke-statlige organisasjoner sammenliknet med andre u-land. BADAS er et godt eksempel på en av disse partnerskapene.
3. Bangladesh har også vært veldig tidlig ute med adopsjon av innovative teknologier og forskjellige policyer fra blant annet WHO.

Det er allikevel noen helseindekser som ikke er like positive, målinger på bruk av svangerskapskontroll, trenet helsepersonell tilstede ved fødsel og fødsel i en helsefasilitet er lavere enn nabolandene. Når det gjelder oppfølging på sykehus i forbindelse med svangerskapet viser tall fra 2011 at 50% er på svangerskapskontroll minst en gang. 26% er på oppfølging minst 4 ganger. 31% av fødslene er med trent helsepersonell til stede. 27% er på oppfølging innen to dager etter fødsel. [20]

En artikkel publisert i 2012 viser at det er signifikant økonomirelatert forskjell i favør til de rikeste i samfunnet når det er kun indikatorene på svangerskapskontroll og hjelp ved fødsel som er inkludert. Det er også et større antall av de rikere i samfunnet som føder ved hjelp av keisersnitt.[52]

Prevalensen på underernæring hos barn er også en av indeksene som er bekymringsverdig. 50% av nyfødte har for lav fødselsvekt, 48% av barn under 5 år er undervektige, 45% av barn under 5 år er veksthemmet, 73% av barn under 5 år har anemi. [53]

5.2 Befolkningens kunnskap om diabetes i Bangladesh

En stor utfordring i Bangladesh er det lave nivået av utdanning og mangel på kunnskap om diabetes i den generelle befolkningen. En samling av 25 kvinner med diabetes og 25 kvinner hvor deres ektemann hadde diabetes viste at 74% kom fra en meget lav sosioøkonomisk gruppe, 23% trodde diabetes var en smittsom sykdom, 7% hadde vanskeligheter med å få hjelp grunnet kulturelle eller religiøse restriksjoner [54]

I en studie gjort blant innbyggere fra Bangladesh bosatt i England visste majoriteten av deltakerne ikke hva som forårsaket diabetes, et stort antall av deltakerne rapporterte at de spiste bitter mat for og kontrollere sin blodglukose. [55]

Farzana et al. gjorde en tversnittstudie på pasienter i Bangladesh med nydiagnostisert diabetes type 2 for å kartlegge kunnskapen blant pasientene og sammenhengen mellom kunnskap og hvordan de praktiserte egenomsorg. Majoriteten av pasientene scoret middels på den grunnleggende kunnskapstesten. Sammenhengen mellom kunnskap, glukosemonitorering og fysisk aktivitet var signifikant. Allikevel, uavhengig av kunnskapsnivå, var det 90% som ikke målte blodsukkeret jevnlig eller fulgte råd om diett, 80% røyket jevnlig og mer enn 70% tok ikke vare på føttene sine.[56]

Osman et. al så på åtte studier som involverte voksne fra Sørasiatisk opprinnelse, tre av studiene var innen samfunn fra Bangladesh. Alle undersøkte kulturelle oppfatninger av diabetes og fant ut at dette spilte en meget viktig rolle når det kommer til holdninger til diabetes. [57]

5.3 Kvinner og helse

For de fleste jenter som bor i det rurale Bangladesh har livet forblitt det samme i generasjoner. En normal arbeidsdag for en kvinne i de rurale strøkene er 14-16 timer med ubetalt arbeid i hjemmet. I økende grad sender fattige familier sine døtre inn til byene for å jobbe hos rikere familier eller for å jobbe i moderne fabrikker. Her bor de ofte i de urbane slummene, som har enda dårligere levestandard enn i de rurale områdene.[54]

Det tradisjonelle samfunnet i Bangladesh er gjennomtrengt av verdier og normer om kvinnelig underordning og segregering, deres status er mye lavere enn mannens. Dette gir kvinner begrensede muligheter for utdanning, jobb, helsetilbud og tilgang på mat. Fordi kvinner også mangler økonomisk selvstendighet, er de sterkt avhengig av sin mann når de har behov for helsehjelp[58]

En kvinne får ofte ikke i seg nok næring. Tradisjonelt er konen den siste som spiser, og ofte lever hun kun på rester. En vanlig misoppfatning når det gjelder gravide kvinner er at jo mindre barnet er, jo lettere er det å føde. Dette resulterer i at kvinner som er gravide til og med får i seg mindre næring enn vanlig. 74% av gravide kvinner er anemiske, 47% har en BMI under 18,5 og er dermed underernærte. [53]

Kvinner søker også mindre legehjelp enn menn.[59] Rapporter viser at det er en større andel menn enn kvinner som benytter seg av helsetilbud.[54] Det er de rådende tradisjonelle normene som ofte gjør at kvinner blir nektet å søke legehjelp. I og med at de er sett på som mindre verdt enn menn forblir syke kvinner ofte ubehandlet. De må oftere ta til takke med selvmedisinering eller gå til healere fra urbefolkningen. I urbane områder er det ikke like stor forskjell.

5.4 Kvinner og diabetes

I tillegg til den helseskadelige effekten diabetes har på en gravid kvinne, affiserer det også en kvinnes produktivitet som kan få store sosiale og økonomiske konsekvenser. De kan bli sett på som en økonomisk byrde for familien. Det kan ende med skilsmisse og mange blir forlatt av sin mann uten støtte til hverken seg selv eller sine barn. Det er flere tilfeller hvor jenter

med diabetes blir etterlatt av sin far og diabetes kan også ødelegge utsiktene for å gifte seg. [54]

5.4.1. Prevalens av svangerskapsdiabetes i Bangladesh

En stor undersøkelse i 2013 evaluerte prevalensen av svangerskapsdiabetes i Bangladesh. Prevalensen var 9,7% med WHO's kriterier og 12,9% med ADAs kriterier. Prevalensen for åpen svangerskapsdiabetes var 1,8%. Dette demonstrerer en høy prevalens. Kvinner med svangerskapsdiabetes tenderte til å være eldre, ha høyere utdanning, høyere familieinntekt, ha flere barn fra tidligere, parental familiehistorie med diabetes og være mer hypertensiv sammenliknet med mødre uten svangerskapsdiabetes.[35]

5.4.2 Utfall hos mor og det nyfødte barnet

Nedsatt glukosetoleranse har skadelige effekter på fosteret og fører til økt risiko for komplikasjoner hos mor. Dette inkluderer økt risiko for preeklampsi, hydramnios, makrosomi med traumatisk fødsel, organomegali hos fosteret, operativ fødsel, perinatal mortalitet, neonatal morbiditet med pustevansker og metabolske komplikasjoner.[33]

Tabell 1.

Oversikt over risiko for skadelige utfall ved svangerskapsdiabetes og diabetes i svangerskapet sammenliknet med mødre uten svangerskapsdiabetes. [31]

Tilstand	Prosent
Perinatal død	0.6 - 4.8
Keisersnitt	32 - 45
Prematuritet <37 uker <34 uker	24 – 36 14 – 16
Kongenitale anomalier	1.7 – 9.4
Perinatal asfyksi	9 - 27
Makrosomi	9 - 47
Intrauterin vekstretardasjon	2 – 8
Respiratory distress syndrome	2 – 6
Hypoglykemi	4
Polycytemi	5
Hyperbilirubinemi	11 - 29
Kardiomyopati Symptomatisk Asymptomatisk	5 – 10 30 - 50

Det store spennet i utfall skyldes at flere studier er inkludert, i forskjellige populasjoner, forskjellige deler av verden og til forskjellig tid. Både svangerskapsdiabetes og diabetes i svangerskapet er inkludert. De laveste verdiene reflekterer bedre svangerskapskontroll og bedre kontroll av blodglukosen.[31]

Mannan et al. publiserte i 2012 en studie på prevalens og fødselsutfall etter svangerskapsdiabetes hos urbane kvinner i Dhaka. De fant en prevalens på 7,5%. Mortalitet hos moren som hydramnion, preeklampsi, urinveisinfeksjon, puerperal sepsis og operative

intervensjoner var signifikant høyere hos mødre med svangerskapsdiabetes sammenliknet med de uten. Når det kom til utfall hos fosteret ble det funnet flere for tidligfødte, flere for sentfødte, flere med lav fødselsvekt og flere makrosomiske babyer blant mødre med svangerskapsdiabetes. Flere nyfødte led også av neonatal gulsott og respiratory distress syndrome.[60]

Sayed et. al studerte diabetes og hypertensjon i svangerskapet i det rurale Bangladesh og publiserte i 2004 en artikkel hvor de fant at prevalensen for diabetes var 8,2%. Prevalensen av svangerskapsdiabetes var høyere hos de med en historie av dødfødsler og neonatal død enn de uten svangerskapsdiabetes.[61]

Dunne et al. eksaminerte og sammenliknet indo-asiatiske og kaukasiske kvinner med svangerskapsdiabetes i England, som fikk den samme oppfølgingen for sin diabetes. Både utfall hos mor og det nyfødte barnet var sammenliknbare for de to gruppene. Svangerskap som var komplisert med type 2 diabetes viste seg i begge grupper å være den største risikofaktoren for komplikasjoner i svangerskapet og skadelige utfall hos det nyfødte barnet.[62]

Det har den senere tiden også vært en stor interesse for å studere langtidsutsiktene hos barn av mødre med diabetes på grunn av føtal programmering, som predisponerer individer for sykdom senere i det voksne liv. Dersom stimuli er glukoseintoleranse i graviditeten kan dette predisponere både mor og hennes avkom for glukoseintoleranse og overvekt senere i livet.[63] Studier har vist at barn født av mødre med svangerskapsdiabetes eller diabetes har økt risiko for å utvikle fedme, nedsatt glukosetoleranse og diabetes som barn eller unge voksne. Den økte risikoen er med stor sannsynlighet uavhengig av genetiske faktorer.[63]

5.5 Vår erfaring fra Dhaka

Som nevnt i introduksjonen er vi takknemlige for muligheten vi fikk til å reise til Dhaka. Oppholdet gav oss en unik opplevelse og bakgrunn for å forstå omfanget av problemene med å yte helsehjelp i Bangladesh. Videre i dette avsnittet vil vi fortelle om noen av våre opplevelser.

Professor Samsad Jahan Shelly var vår supervisor under oppholdet ved BIRDEM2. Hun tok oss med på alle sine gjøremål ved sykehuset og også til andre private helseklinikker hvor hun utførte kirurgiske inngrep på kveldstid. Professor Shelly har etterutdanning i laparoskopisk kirurgi fra India og da vi var i Dhaka hadde de under hennes veiledning nettopp begynt med laparoskopiske inngrep ved BIRDEM2. Man tenker ofte at det er mangelen på utstyr som er den største utfordringen for helsevesenet i fattige land, men erfaringen vår fra Dhaka var at mangelen på helsepersonell var en minst like stor utfordring. Gynekologene ved BIRDEM 2 valgte å forløse de aller fleste ved keisersnitt i operasjonsavdelingens åpningstid mellom 08 og 16. Forklaringen på dette var at barn av kvinner med diabetes og svangerskapsdiabetes ofte fødes med komplikasjoner som makrosomi og respirasjonsbesvær. For å unngå kompliserte hjemmefødsler med potensielt fatalt utfall for mor og barn ble det utført planlagte keisersnitt. Keisersnittene ble utført rundt uke 37 der det var påvist eller mistenkt makrosomi, polyhydramnion, infeksjon eller andre komplikasjoner hos fosteret eller mor. Det ble også utført keisersnitt hos alle som tidligere hadde født ved keisersnitt. De nyfødte barna med behov for overvåking, kuvøse, respirasjonsstøtte eller annen behandling ble flyttet til

nyfødtintensiven, de andre ble overlatt i mor og familiens omsorg på sengesaler. Nyfødtintensivavdelingen var velutstyrt med kuvøser med mulighet for respirasjonsstøtte og lysbehandling. Den begrensede åpningstiden på operasjonsavdelingen skyldtes at mange av gynekologene også jobbet på andre sykehus hvor de reiste for å operere på kveldene, slik som Professor Shelly. De fleste barna vi registrerte var altså født med keisersnitt rundt tre uker før termin. Dette påvirker selvfølgelig utfallet man finner av svangerskapsdiabetes hos det nyfødte barnet. For eksempel var de fleste barna normalvektige etter grensene for vekt ved termin og flere av dem hadde respirasjonsbesvær enn man kanskje ville sett ved fullgått svangerskap.

Organisasjonen av sengeplassene ved sykehusets fødeavdeling imponerte oss. Kvinner fra bemidlede familier betalte for enerom med plass til familien, mens fattige kvinner lå på sengesaler med rundt 20 senger. Her var det fullt av mennesker da de nybakte kvinnene til enhver tid hadde slektninger på besøk. De vasket sitt eget tøy og tilberedte mat på takterrassen utenfor sengesalen. Pengene de med økonomisk kapasitet betalte for oppholdet sitt ved sykehuset var med å dekke utgiftene til de fattige kvinnene uten mulighet til å betale.

Vi var også så heldige å få besøke andre helseinstitusjoner i Dhaka. Maternal and Child Health Training Institute (MHCTI) ble etablert som et samarbeid mellom UNICEF og WHO i 1953. MHCTI er både en undervisningsinstitusjon og et sykehus. I tillegg til undervisning for helsepersonell i gynekologi, obstetikk og pediatri blir det arrangert undervisning for pasienter og pårørende. Temaet for undervisningen da vi var på besøk var livstil og kosthold. Det ble lagt stor vekt på viktigheten av at fedrene deltok i undervisningen. Som nevnt tidligere lider gravide kvinner i Bangladesh ofte under at de må utføre hardt kroppsarbeid samtidig som de tildeles lite mat ved måltider. Disse problemene ble det pekt på. Det ble gitt råd om hvordan man kan sette sammen et fullverdig måltid med råvarer som er tilgjengelige for den fattige befolkningen og råd om å unngå for mye sukker. Den muntlige informasjonen ble supplert med illustrasjoner på store plansjer og i brosjyrer som pasientene fikk med seg hjem.

Vi var også på hjemmebesøk hos gravide i slummen i Dhaka sammen med helsearbeidere fra BRAC. BRAC er en av verdens største NGOer og arbeider for å redusere fattigdom. Det er et problem i Bangladesh at kvinner føder hjemme uten tilsyn av helsepersonell, dette gjelder i særlig grad i rurale områder og i de urbane slummene. BRAC tilbød kvinnene i slummen å komme til sine klinikker for å føde i rene omgivelser med helsepersonell tilstede. Kvinnene benyttet seg i utgangspunktet i liten grad av tilbudet og BRAC drev derfor oppsøkende virksomhet for å utføre svangerskapskontroller og oppfordre til sykehusfødsler. De delte ut informasjonsmateriell med fullverdige illustrasjoner av teksten, blant annet med tegn til at fødselen er i gang og tegn til sykdom hos det nyfødte barnet.

Illustrasjon 3. Informasjonsmateriell fra BRAC



6 Veien videre

6.1 Helsesystemet i Bangladesh

I et land som Bangladesh er det viktig å se på veien videre i sammenheng med økonomi, kultur og helsevesen som helhet. Selv om det er mange gode strategier for hvordan svangerskapsdiabetes og diabetes kan diagnostiseres, behandles og forebygges, er det fortsatt en utfordring og få iverksatt disse tiltakene i et land med så mange innbyggere og få ressurser som Bangladesh. Det hjelper lite med gode rutiner på screening av gravide kvinner dersom det fortsatt er en lav andel som har mulighet til å benytte seg av helsetilbudet.

Helsesystemet i Bangladesh har som tidligere beskrevet hatt en enorm progresjon innen mange områder. Det må i tiden fremover settes i gang tiltak også innen de områdene hvor målinger ikke viser positive tall, hovedsakelig svangerskapskontroll, profesjonell hjelp ved fødsel og underernæring.

Helsevesenet i Bangladesh har i de siste årene blitt formet for å takle fattigdomsrelaterte infeksjøs, ernæringsmessige og svangerskapsrelaterte sykdommer. Grunnet den epidemiologiske overgangen som er spådd de neste årene, må de nå omjustere seg for å takle kroniske ikke-overføre sykdommer.[50]

6.2 Svangerskapsdiabetes

En oversiktsartikkel fra India har tatt for seg følgende punkter som bør prioriteres for å forbedre utfallet av svangerskapsdiabetes hos mor og barn av mødre, spesielt i land med få ressurser, slik som Bangladesh [63]

1. Utvikling og implementering av retningslinjer for screening og diagnose av svangerskapsdiabetes ved å bruke gjennomførbare, kostnadseffektive og pragmatiske tester:

Universell screening: Det var tidligere anbefalt selektiv screening basert på risikofaktorer grunnet økonomiske og ressursmessige årsaker. Det er nå fastslått at dette scorer dårlig i å forutse om en pasient har svangerskapsdiabetes eller ei. Selektiv screening resulterer i at omtrent en tredjedel av kvinner med svangerskapsdiabetes ikke blir diagnostisert.[63] Universell screening er derfor anbefalt, spesielt i land som Bangladesh hvor prevalensen er stor.

Screeningen bør være enkel og kostnadseffektiv. Studier har bevist at det gir like resultater ved oral to timers glukosetoleransetest på kvinner som ikke har vært fastende over natten og de som har vært fastende.[64] Glukosetoleransetest som ikke tar hensyn til når siste måltid er inntatt vil gi store fordeler i omfanget av diagnostisering, fordi man unngår frafallet av pasienter som ikke kommer tilbake ved visitt senere.

For at screening skal være billigst mulig, er det beste alternativet å kun ta én blodprøve to timer etter inntak av glukosetoleransetesten, i motsetning til to eller tre. En studie sammenliknet WHOs gamle kriterier, hvor det kun ble tatt én blodprøve med IADPSGs nye kriterier der det er nødvendig med tre blodprøver. De fant ingen signifikant forskjell i antall diagnostiserte med svangerskapsdiabetes ved denne studien. [65]. Metoden hvor pasienten blir testet uavhengig av når hennes siste måltid var, med kun én blodprøve to timer etter glukosetoleransetesten er dermed sett på som gjennomførbar, evidensbasert, kostnadseffektiv og den beste metoden for å diagnostisere svangerskapsdiabetes, spesielt i land med få ressurser.[65] DIPSI (Diabetes In Pregnancy Study Group India) har utviklet retningslinjer basert på disse studiene og dette er nå implementert i India. Selv om disse kriteriene er spesifisert for India vil det kunne være like relevant for Bangladesh og andre land i Sør Asia som har lik etnisitet, kultur og økonomisk situasjon.[63]

2. Sørge for passende behandling for kvinner med diagnostisert diabetes eller svangerskapsdiabetes, utdanning og rådgivning om livsstil og diett:

Viktigheten av å undervise kvinner med svangerskapsdiabetes om deres tilstand og behandling kan ikke overvurderes. Etterlevelse i henhold til behandlingsplanen avhenger av pasientens forståelse av sykdommens konsekvenser for henne og hennes baby. I følge DIPSI's retningslinjer bør undervisningen inkludere råd om diett og fysisk aktivitet, selvmonitorering av blodglukose, administrering av insulin og endringer i insulindose, identifikasjon og behandling av hypoglykemi, teknikker for å redusere stress og det å mestre benekting av sykdommen.[47]

På grunn av mangel på ressurser og helsearbeidere, vil det være til stor nytte og gi nødvendig informasjon, da dette kan bedre utfall, redusere sykehusbesøk og oppfølgingsbesøk og dermed føre til betydelige innsparinger i helsevesenet.

3. Oppfølging postpartum og fortsatt behandling for å opprettholde god blodsukkerkontroll, sunn vekt og livsstil mellom og gjennom de neste svangerskapene:

Det er omtrent 50% av kvinner med svangerskapsdiabetes som senere vil utvikle type 2 diabetes innen fem år. Det er et stort behov for å inkorporere elementer av forebygging, screening og behandling i alle nivåer av helsevesenet. Svangerskapsdiabetes trenger oppfølging i lang tid etter graviditeten, det er derfor essensielt og etablere henvisnings- og oppfølgingssystem på tvers av forskjellige nivåer av helsevesenet for å øke effektiviteten, optimalisere kostnadene og gi behandling til rett tid.[63]

6.3 Diabetes type 2

Det er omtrent 50% av kvinner med svangerskapsdiabetes som senere vil utvikle type 2 diabetes innen fem år[63], og som beskrevet tidligere er det flere og flere kvinner som har udiagnostisert type 2 diabetes i fertil alder.

Primær forebygging kan best bli definert som å kontrollere modifiserbare risikofaktorer i en befolkning. Nedsatt glukosetoleranse er en kategori mellom normal glukosetoleranse og åpenbar diagnose. Subjekter i denne kategorien har en økt risiko for diabetes mellitus type 2 og er en viktig målgruppe for intervensjoner for forebygging av diabetes.

Randomiserte kontrollerte studier som Diabetes Prevention Program i USA[66], The Finnish Diabetes Prevention Study[67], The Diabetes Study i Kina[68] og Malmöstudien[69] har vist at endringer i livsstil med diett og økt fysisk aktivitet hjelper med å forsinke eller forhindre progresjonen fra nedsatt glukosetoleranse til diabetes. Farmakologiske midler som metformin, troglitazone og acarbose har også vist seg å være effektive. Dette beviser at type 2 diabetes effektivt kan forebygges.

En studie gjort i India[70] viste lovende resultater når det kommer til forebygging av diabetes også i Sør-Asiatisk befolkning. Sør-Asiatisk befolkning har, som tidligere nevnt, andre særpreg enn den europeiske og amerikanske populasjonen ved at de er yngre ved start av diabetes, relativt lavere BMI, høyere rate av insulinresistens og lavere terskel for risikofaktorene av diabetes.

Progresjonsraten fra nedsatt glukosetoleranse til diabetes var veldig høy (55%) i den indiske befolkningen sammenliknet med finsk, amerikansk og kinesisk studie. Det lovende ved studien var at det ble funnet signifikant reduksjon av diabetes i gruppen som endret livsstil, 28,5%. Livsstilsendringene innebar moderat, men konsistent fysisk aktivitet og modifisering av deres diett.

Absolutt risiko reduksjon ved bruk av metformin var 26,4%. Dette var høyere enn ved DPP[66]. I den indiske studien ble det til og med brukt en lavere dose. Grunnlaget for at lavere metformindose trengtes kan skyldes at BMI er lavere i Sør Asiatisk befolkning. Effektene av livsstilsendring pluss metformin var 28,2% og dermed ingen forskjell fra endring av livsstil alene.

6.4 Forebygging i Bangladesh

De fleste ikke-smittsomme sykdommer har de samme risikofaktorer, så å adoptere en holistisk tilnærming i forebyggingen og reduseringen av risikofaktorer er essensielt.

Det er ulike strategier som fungerer i ulike samfunn, hva som er effektivt varierer fra populasjon til populasjon. BADAS er nå aktivt inne for å evaluere kostnadseffektiviteten av ulike strategier i befolkningen og i høyrisikogrupper i Bangladesh. De har igangsatt et program kalt “Primary Prevention of Diabetes Mellitus and Non Communicable Disease (PPDM and NCD’s Programme) [71]. Dette ble implementert i Juli 2008.

Målet med programmet er å skape og øke bevisstheten rundt type 2 diabetes og andre ikke-smittsomme sykdommer. Gjennom forskjellige strategier er målet og redusere, forebygge eller forsinke utviklingen av diabetes. I programmet blir det gitt en pakke til hvert individ. Programmet finner sted i forskjellige organisasjoner i flere deler av Bangladesh. Denne pakken har en minimumspris på Tk 500. Det er to team som utfører prosjektet, et utdanningsteam og et screening team.

Utdanningsteamet gir en vitenskapelig forelesning om effektive endringer i livsstilen som kan gjøres for å modifisere risikofaktorer. Forelesningene er en powerpoint presentasjon på Bengali som inkluderer tips til et sunt kosthold, moderat vektnedgang og økning av fysisk aktivitet.

Det blir også gitt ut en diabetes guidebok skrevet på Bengali med fargerike tegninger og bilder som kan være til hjelp når disse endringene skal implementeres i hjemmet. For å avdekke kunnskapen om diabetes i befolkningen er det i tillegg en sesjon med spørsmål og svar mellom legen som holder kurset og deltakerne.

Screeningteamet utfører en oral glukosetest hvor det måles blodglukose fastende og 2 timer etter inntak av 75 gr glukoseløsning for å diagnostisere diabetes eller nedsatt glukosetoleranse. Teamet måler også fem ulike risikofaktorer for utvikling av diabetes type 2 for å få tak i høyrisikopasienter.

7 Oppsummering

Diabetes er et økende problem i hele verden. Lav- og mellominntektsland er desidert hardest rammet av dette og i asiatiske land er problemet størst blant unge og middelaldrende, noe som gir store konsekvenser for økonomi og samfunn. Bangladesh er et av landene som etter estimerer kommer til å ha store utfordringer i tiden som kommer, med mer enn en dobling av prevalens innen 2035. Risikofaktorer som genetisk disposisjon, nærings- og livsstilsovergang, økende generell og sentral fedme og økende tobakksbruk er grunner til at Bangladesh og andre lavinntektsland vil bli hardere rammet av denne økningen enn Vesten.

Bangladesh er blant verdens tettest befolkede land og samtidig et av verdens mest fattige og minst utviklede. De siste årene har Bangladesh blitt applaudert for sin fremgang innen helse til tross for deres manglende ressurser, men det er fortsatt mange utfordringer. Relatert til vår problemstilling er det flere områder som er bekymringsverdig. Det tradisjonelle samfunnet i Bangladesh er gjennomtrengt av verdier og normer om kvinnelig underordning. Dette resulterer i begrensede muligheter for jobb, utdanning, tilgang på mat og helsetilbud for kvinner [54]. Tall viser at Bangladesh ligger veldig lavt når det gjelder oppfølging i forbindelse med graviditet og fødsel, samt underernæring blant både kvinner og barn. En

annen stor utfordring er det lave nivået av utdanning og mangel på kunnskap om diabetes i den generelle befolkningen. Kulturelle forståelsesmodeller av sykdommen står fortsatt sterkt i samfunnet. Helsevesenet i Bangladesh har i de siste årene blitt formet for å tilfredsstille første generasjon av fattigdomsrelaterte infeksjøs, næringsmessige og svangerskapsrelaterte sykdommer. Grunnet den epidemiologiske overgangen som er spådd de neste årene, må de nå omjustere seg til å takle kroniske ikke-smittsomme sykdommer. [50]

Det er ingen tvil om at svangerskapsdiabetes gir uønskede utfall både hos mor og barn. I tillegg til de allerede kjente utfall som direkte rammer mor og barn har også et nytt aspekt om føtal programmering kommet på banen de senere år. Dette konseptet understreker at helsehjelp under graviditeten ikke bare hjelper ved å redusere den allerede kjente morbiditeten hos mor og barn, men at det også har et stort potensiale for forebygging av diabetes i et lengre perspektiv.[63]

8 Diskusjon

Denne litteraturstudien har vist at diabetes type 2 og svangerskapsdiabetes er et omfattende helseproblem i Asia. Utviklingen av nye sykdomstilfeller har vært enorm det siste tiåret og man snakker nå om en diabetesepidemi. IDF estimerer en nær dobling av antall sykdomstilfeller i 2035. [2]

Det hersket lenge uenighet om definisjonene av diabetes i svangerskapet og svangerskapsdiabetes. Forskjellige diagnostiske kriterier kan gi vidt forskjellig prevalens og gjør det vanskelig å sammenlikne studier. De mest brukte diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes, fra WHO, ADA og IADPGS, har nå de samme diagnostiske kriteriene for svangerskapsdiabetes. Grunnlaget for enigheten var HAPO-studien, fremlagt i 2008, som viste effekter på det nyfødte barnet ut i fra varierende plasma-glukoseverdier hos mor. Kriteriene fra de forskjellige organisasjonene var tidligere ikke designet for å identifisere gravide kvinner som har økt risiko for skadelige utfall, men heller for å identifisere hvilke kvinner som har større risiko for å utvikle diabetes type 2 etter graviditeten, eller de var kriterier brukt for den generelle populasjonen.[37] Det er derfor et stort fremskritt at de største organisasjonene nå er samlet om de diagnostiske kriteriene og at disse kriteriene er basert på risiko for skadelige utfall hos det nyfødte barnet [32]

Det er uenighet om når det er hensiktsmessig å starte behandling av diabetes type 2 i svangerskapet og svangerskapsdiabetes. HAPO-studien fant at skadelige utfall hos det nyfødte barnet økte lineært med plasma-glukoseverdier hos mor. Skadelige utfall ble også funnet ved verdier som er under dagens diagnosekriterier. I og med at studien viste en kontinuerlig effekt kunne den ikke gi anbefalinger på en klar terskel om når de skadelige effektene inntreffer. De forskjellige anbefalingene på når behandling bør startes er dermed fortsatt uten sikre bevis. De er resultat av en kalkulering av risiko for skadelige utfall opp mot skadelige effekter av behandling, samt økonomiske aspekter.

Forskning tyder på at utviklingen av type 2 diabetes effektivt kan forebygges, både ved endring av livsstil og medikamentell behandling[70]. For å takle diabetesepidemien kreves det enkle, gode diagnostiske metoder og behandlingstilbud i form av livsstils- og kostholdsveiledning, verktøy for glukosemonitorering og tilgjengelig medikamentell

behandling. For å utvikle hensiktsmessige retningslinjer for å takle diabetesutfordringen kreves det kunnskap om samfunnsstruktur, økonomi, helsevesen og kultur. Internasjonale retningslinjer som Up To Date forholder seg til situasjonen i vestlige, industrialiserte land. Disse retningslinjene lar seg ikke bruke i land som Bangladesh. Ettersom byrden ved diabetes type 2 overføres fra Vesten til Asia og Midtøsten bør det fokuseres på å utvikle mestringsstrategier tilpasset situasjonen i disse regionene. Det er også her store intraregionelle forskjeller, og ideelt sett bør det utvikles retningslinjer for hvert enkelt land eller sammenliknbare områder. DIPSI har utviklet spesifikke retningslinjer for India. [47] Disse tar hensyn til ressurser, tilgjengeligheten av helsefasiliteter og helsearbeidere, kulturelle aspekter, kunnskap om ernæring og lokalt kosthold. Disse retningslinjene er overførbare til Bangladesh. I Bangladesh har BADAS tilbudt kostnadseffektiv primærbehandling av diabetes til fattige i flere tiår. Nå utfører BADAS en intervensjonsstudie, DPIS, i samarbeid med UiO for å vurdere utfallet av forskjellige intervensjoner. De er også i gang med et program for primær forebygging som heter Primary Prevention of Diabetes Mellitus and Non Communicable Disease. Dette ble startet allerede i 2008.

Vår konklusjon er at diabetes i dag er et av verdens største helseproblemer og vil fortsatt være det i den nære fremtid, med potensielt svært alvorlige konsekvenser for samfunn i økonomisk utvikling. Det positive er at utviklingen av diabetes i stor grad kan forebygges gjennom forskjellige tiltak. Basert på størrelsen av problemet, alvorligheten av konsekvensene og muligheten for å forebygge, bør det være av øverste prioritet for Bangladesh og verdenssamfunnet som helhet å igangsette tiltak rettet mot diabetes og andre ikke-smittsomme sykdommer. Slike tiltak må sees i helhet med det generelle helsesystemet, økonomisk situasjon og kultur. Bangladesh bør og kan fortsette sin positive utvikling også innenfor områder der de ligger etter, spesielt gjelder dette helsehjelp til gravide kvinner.

Referanser

1. Chan, J.N., et al., *Diabetes in asia: Epidemiology, risk factors, and pathophysiology*. JAMA, 2009. **301**(20): p. 2129-2140.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, t.e.B., Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>, *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* 2013.
3. Herder, C. and M. Roden, *Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance*. European Journal of Clinical Investigation, 2011. **41**(6): p. 679-692.
4. Ng, M.C.Y., et al., *Implication of Genetic Variants Near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in Type 2 Diabetes and Obesity in 6,719 Asians*. Diabetes, 2008. **57**(8): p. 2226-2233.
5. Dickinson, S., et al., *Postprandial Hyperglycemia and Insulin Sensitivity Differ among Lean Young Adults of Different Ethnicities*. The Journal of Nutrition, 2002. **132**(9): p. 2574-2579.
6. Entringer, S., et al., *Fetal Programming of Body Composition, Obesity, and Metabolic Function: The Role of Intrauterine Stress and Stress Biology*. Journal of Nutrition and Metabolism, 2012. **2012**: p. 16.
7. Yajnik, C.S., *Nutrient-mediated teratogenesis and fuel-mediated teratogenesis: Two pathways of intrauterine programming of diabetes*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. **104**, **Supplement**(0): p. S27-S31.
8. Mahtab, H. and S.H. Habib, *Social and economic consequences of diabetes in women from low-income countries: A case study from Bangladesh*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. **104**, **Supplement**(0): p. S14-S16.
9. Bhargava, S.K., et al., *Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(9): p. 865-875.
10. Whincup, P.H., et al., *Birth weight and risk of type 2 diabetes: A systematic review*. JAMA, 2008. **300**(24): p. 2886-2897.
11. Yajnik, C.S., et al., *Adiposity and Hyperinsulinemia in Indians Are Present at Birth*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(12): p. 5575-5580.
12. Yajnik, C. and U. Deshmukh, *Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2008. **9**(3): p. 203-211.
13. Ma, R.C.W. and J.C.N. Chan, *Pregnancy and diabetes scenario around the world: China*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. **104**, **Supplement**(0): p. S42-S45.
14. Misra, A. and L. Khurana, *Obesity and the Metabolic Syndrome in Developing Countries*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(11_supplement_1): p. s9-s30.
15. Kahn, S.E., *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes*. Diabetologia, 2003. **46**(1): p. 3-19.
16. Huxley, R., et al., *Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension*. Obesity Reviews, 2008. **9**: p. 53-61.
17. Deurenberg, P., M. Deurenberg-Yap, and S. Guricci, *Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship*. Obesity Reviews, 2002. **3**(3): p. 141-146.

18. Lear, S.A., et al., *Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT)*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007. **86**(2): p. 353-359.
19. Willi, C., et al., *Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2007. **298**(22): p. 2654-2664.
20. WorldBank. *World Bank Open Data: free and open access to data about development in countries around the globe*. 2013; Available from: <http://data.worldbank.org/country/bangladesh?display=graph>.
21. Lee, D.H., M.W. Steffes, and D.R. Jacobs, Jr., *Can persistent organic pollutants explain the association between serum γ -glutamyltransferase and type 2 diabetes?* Diabetologia, 2008. **51**(3): p. 402-407.
22. Chen, C.-J., et al., *Arsenic and diabetes and hypertension in human populations: A review*. Toxicology and Applied Pharmacology, 2007. **222**(3): p. 298-304.
23. Lao, T.T. and L.F. Ho, *α -Thalassaemia trait and gestational diabetes mellitus in Hong Kong*. Diabetologia, 2001. **44**(8): p. 966-971.
24. Tong, P.C.Y., et al., *C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Subjects With Thalassemia Minor and a Family History of Diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(8): p. 1480-1481.
25. Chern, J.P., et al., *Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients*. Diabetes Care, 2001. **24**(5): p. 850-4.
26. Shepard, C.W., et al., *Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination*. Epidemiologic Reviews, 2006. **28**(1): p. 112-125.
27. Lao, T.T., et al., *Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus*. Journal of Hepatology, 2007. **47**(1): p. 46-50.
28. Mehta, S.H., et al., *Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes*. Hepatology, 2003. **38**(1): p. 50-56.
29. Leung, C.C., et al., *Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study*. American Journal of Epidemiology, 2008. **167**(12): p. 1486-1494.
30. Dooley, K.E. and R.E. Chaisson, *Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics*. The Lancet Infectious Diseases, 2009. **9**(12): p. 737-746.
31. Donald R Coustan, M., Lois Jovanovic, MD. *Screening for and diagnosis of diabetes mellitus during pregnancy*. 2014 04/03/14 [cited 2014 06/03/2014]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-during-pregnancy>.
32. Organization, W.H., *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. 2013: Geneva.
33. Donald R Coustan, M., Lois Jovanovic, MD. *Screening and diagnosis of diabetes mellitus during pregnancy*. 2014 [cited 2014 13/02]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/screening-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-during-pregnancy>.
34. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**: p. S67-74.
35. Jesmin, S., et al., *Screening for gestational diabetes mellitus and its prevalence in Bangladesh*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(1): p. 57-62.
36. Nallaperumal, S., et al., *Comparison of the world health organization and the International association of diabetes and pregnancy study groups criteria in diagnosing gestational diabetes mellitus in South Indians*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(5): p. 906-9.
37. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.

38. Buchanan, T.A. and A.H. Xiang, *Gestational diabetes mellitus*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 485-91.
39. Kuhl, C., *Etiology and pathogenesis of gestational diabetes*. Diabetes Care, 1998. **21 Suppl 2**: p. B19-26.
40. Arie Riskin, M., Joseph A Garcia-Prats, MD. *Infant of a diabetic mother*. 2014 [cited 2014 10/02]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother>.
41. Suhonen, L., V. Hiilesmaa, and K. Teramo, *Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus*. Diabetologia, 2000. **43**(1): p. 79-82.
42. Wyse, L.J., M. Jones, and F. Mandel, *Relationship of glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, and birthweight macrosomia*. Am J Perinatol, 1994. **11**(4): p. 260-2.
43. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, ed. K.M. Rasmussen and A.L. Yaktine. 2009: The National Academies Press.
44. Hartling, L., et al., *Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research*. Ann Intern Med, 2013. **159**(2): p. 123-9.
45. Major, C.A., et al., *The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(4): p. 600-4.
46. Catalano, P.M., et al., *The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes*. Diabetes Care, 2012. **35**(4): p. 780-6.
47. Seshiah, V., et al., *Gestational diabetes mellitus--guidelines*. J Assoc Physicians India, 2006. **54**: p. 622-8.
48. Store Norske Leksikon. *Bangladesh*. I Store norske leksikon. 2013; Available from: <http://snl.no/Bangladesh>.
49. WHO, *WHO South-East Asia Region: Bangladesh statistics summary (2002 - present)*. 2013.
50. Chowdhury, A.M.R., et al., *The Bangladesh paradox: exceptional health achievement despite economic poverty*. The Lancet. **382**(9906): p. 1734-1745.
51. El Arifeen, S., et al., *Community-based approaches and partnerships: innovations in health-service delivery in Bangladesh*. The Lancet. **382**(9909): p. 2012-2026.
52. Zere, E., et al., *Equity in reproductive and maternal health services in Bangladesh*. Int J Equity Health, 2013. **12**(1): p. 90.
53. Haider, R.W.H.O.R.O.f.S.-E.A., *Adolescent nutrition : a review of the situation in selected south-east Asian countries*. 2006, New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia.
54. Mahtab, H. and S.H. Habib, *Social and economic consequences of diabetes in women from low-income countries: a case study from Bangladesh*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009. **104**: p. S14-S16.
55. Choudhury, S.M., S. Brophy, and R. Williams, *Understanding and beliefs of diabetes in the UK Bangladeshi population*. Diabet Med, 2009. **26**(6): p. 636-40.
56. Saleh, F., et al., *Knowledge and self-care practices regarding diabetes among newly diagnosed type 2 diabetics in Bangladesh: a cross-sectional study*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 1112.
57. Osman, A. and J. Curzio, *South Asian cultural concepts in diabetes*. Nurs Times, 2012. **108**(10): p. 28, 30-2.

58. Bajaj, S., et al., *South Asian women with diabetes: Psychosocial challenges and management: Consensus statement*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(4): p. 548-62.
59. Ahmed, S.M., et al., *Gender, socioeconomic development and health-seeking behaviour in Bangladesh*. Soc Sci Med, 2000. **51**(3): p. 361-71.
60. Mannan, M.A., et al., *Prevalence and pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus among Bangladeshi urban pregnant women*. Journal of Medicine (Bangladesh), 2012. **13**(2): p. 147-151.
61. Sayeed, M.A., et al., *Diabetes and hypertension in pregnancy in a rural community of Bangladesh: a population-based study*. Diabet Med, 2005. **22**(9): p. 1267-71.
62. Dunne, F.P., et al., *Fetal and maternal outcomes in Indo-Asian compared to caucasian women with diabetes in pregnancy*. Qjm, 2000. **93**(12): p. 813-8.
63. Veeraswamy, S., et al., *Gestational diabetes: the public health relevance and approach*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **97**(3): p. 350-8.
64. Anjalakshi, C., et al., *A single test procedure to diagnose gestational diabetes mellitus*. Acta Diabetol, 2009. **46**(1): p. 51-4.
65. Seshiah, V., et al., *Diagnosis of gestational diabetes mellitus in the community*. J Assoc Physicians India, 2012. **60**: p. 15-7.
66. *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(6): p. 393-403.
67. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(18): p. 1343-1350.
68. Pan, X.-R., et al., *Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 537-544.
69. Eriksson, K.F. and F. Lindgärde, *Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malmö feasibility study*. Diabetologia, 1991. **34**(12): p. 891-898.
70. Ramachandran, A., et al., *The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 289-97.
71. Bangladesh, D.A.o. 2008 Wednesday, 20 February 2013 06/03/14]; Available from: <http://www.dab-bd.org/dpp.php>.